

Союз Советских  
Социалистических  
Республик



Государственный комитет  
Совета Министров СССР  
по делам изобретений  
и открытий

ВСЕСОЮЗНАЯ  
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА МСА

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ. К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(11) 539878

(61) Дополнительное к авт. свид-ву —

(22) Заявлено 04.06.75 (21) 2150345/04

с присоединением заявки № —

(23) Приоритет —

Опубликовано 25.12.76. Бюллетень № 47

Дата опубликования описания 25.01.77

(51) М. Кл.<sup>2</sup> С 07D 213/56  
А 61К 31/44

(53) УДК 547.826.1  
(088.8)

(72) Авторы  
изобретения

В. Ф. Даниленко, Ф. П. Тринус, В. А. Портнягина,  
Т. К. Рябуха и Б. М. Клебанов

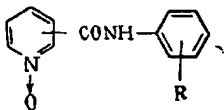
(71) Заявитель

Киевский научно-исследовательский институт  
фармакологии и токсикологии

## (54) КАРБОКСИФЕНИЛАМИДЫ 1-ОКИСЕЙ НИКОТИНОВОЙ ИЛИ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

1

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к карбоксифениламидам 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты общей формулы



где R = o-, m-, или p-COONH<sub>2</sub>, и способу их получения. Карбоксифениламиды приведенной структуры являются фармакологически активными соединениями, обладающими противовоспалительным, жаропонижающим и анальгезирующим действиями.

Указанные соединения, их свойства и способ получения в литературе не описаны.

Известны карбоксифениламиды никотиновой или изоникотиновой кислоты, однако данных об их противовоспалительной активности в литературе не представлено.

Целью изобретения является синтез карбоксифениламидов 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты, которые могут быть использованы для получения лекарственных средств.

Карбоксифениламиды 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты приведенной фор-

2

мулы получают конденсацией хлорангидридов 1-окиси никотиновой или изоникотиновой кислоты с o-, m- или p-аминобензойными кислотами. Реакцию проводят в присутствии соединений основного характера, которые связывают выделяющийся хлористый водород. В качестве таких соединений целесообразно применять пиридин, триэтиламин, карбонат натрия.

Реакцию проводят при охлаждении льдом, затем смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение часа, после чего оставляют на 12 час при комнатной температуре.

Необходимые для синтеза хлорангидриды 1-окиси никотиновой или изоникотиновой кислоты получают взаимодействием соответствующих 1-окисей пиридинкарбоновых кислот с хлористым тиоилом при нагревании в присутствии катализатора — диметилформамида и без очистки используют в реакции с o-, m- или p-аминобензойными кислотами.

Карбоксифениламиды 1-окисей никотиновой или изоникотиновой кислоты приведенной структуры представляют собой кристаллические вещества, растворимые в диметилформамиде и разбавленных кислотах.

Полученные соединения обладают противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действиями и по этим данным

приближаются к применяемым в клинической практике салицилату и мефенамину натрия. В то же время токсичность полученных ами-

дов в 11—12 раз ниже, чем у мефенамина натрия, и в 2 раза ниже, чем у салицилата натрия, что видно из табл. 1.

Таблица 1

Соединение, №	Положение амидной группы в пиридиновом кольце	Положение карбоксила в бензольном кольце	Токсичность (ЛД-50), мг/кг	Ингибирование отека, %		Анальгезия (при термическом раздражении)	Жаропонижающее действие (снижение в °С при молочной лихорадке)
				каолинового	формалинового		
I	3	2	650	—	30,9±6,0	—	0,60±0,19
II	3	3	1000	4,2	21,6±7,2	40,2±9,8	0,70±0,23
III	3	4	1600	36,9	25,8±5,9	47,1±8,4	0,70±0,34
IV	4	3	1500	34,2	25,2±7,2	59,8±8,5	1,10±0,18
V	4	4	2000	26,2	41,4±5,0	85,9±4,1	0,60±0,11
Салицилат натрия	—	—	650	18,4	31,4±2,7	45,7±6,3	—
Мефенаминат натрия	—	—	150	34,3	30,6±7,8	55,1±5,0	1,20±0,20

Пример. Смесь из 13,9 г (0,1 моля) 1-окси никотиновой или изоникотиновой кислоты, 30 мл (0,42 моля) хлористого тионила и 5—10 капель диметилформамида кипятят час с обратным холодильником. Отгоняют избыток хлористого тионила в вакууме водоструйного насоса при 50°, дважды прибавляют по 10 мл сухого бензола и отгоняют в тех же условиях. К остатку прибавляют 50 мл безводного пиридина и при охлаждении льдом и переме-

шивании за час прибавляют 13,7 г (0,1 моля) антраиловой кислоты в 50 мл сухого пиридина. Затем нагревают час на водяной бане, оставляют на ночь при комнатной температуре, отгоняют избыток пиридина и остаток кристаллизуют.

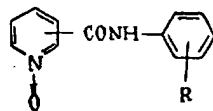
Аналогично получают другие амиды. Свойства полученных соединений приведены в табл. 2.

Таблица 2

Соединение, %	Положение амидной группы в пиридиновом кольце	Положение карбоксила в фенильном остатке	Выход, %	Температура плавления, °С	Брутто-формула	Найдено N, %	Вычислено N, %
I	3	2	60,7	205—7	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,86; 10,94	10,85
II	3	3	61,3	265—6	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,98; 11,01	10,85
III	3	4	62,3	300—301	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,73; 10,65	10,85
IV	4	2	58,5	260—261	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,92; 11,02	10,85
V	4	3	59,5	272—273	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,93; 11,05	10,85
VI	4	4	59,3	300	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	10,60; 10,65	10,85

### Формула изобретения

1. Карбоксифениламиды 1-оксией никотиновой или изоникотиновой кислоты общей формулы



где R = o-, m-, или p-COOH, обладающие противовоспалительной активностью.

2. Способ получения соединений по п. 1, отличающийся тем, что хлорангидрид 1-оксией никотиновой или изоникотиновой кислоты конденсируют с o-, m- или p-аминобензойной кислотой в присутствии акцептора хлористого водорода.